

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/12, 47/22	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/07567 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Februar 2000 (17.02.00)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH99/00360 (22) Internationales Anmeldedatum: 2. August 1999 (02.08.99) (30) Prioritätsdaten: 1633/98 4. August 1998 (04.08.98) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): JAGO RE- SEARCH AG [CH/CH]; Seestrasse 91, CH-6052 Hergiswil (CH). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KELLER, Manfred [DE/DE]; Hegegasse 7, D-79189 Bad Krozingen (DE). HERZOG, Kurt [CH/CH]; Burgfelderstrasse 204, CH-4055 Basel (CH). MÜLLER-WALZ, Rudi [DE/DE]; Hans-Vetter-Strasse 108, D-79650 Schopfheim (DE). KRAUS, Holger [DE/CH]; Hauptstrasse 12c, CH-4462 Rickenbach (CH). (74) Anwalt: ZIMMERMANN, Hans; A. Braun Braun Héritier Eschmann AG, Holbeinstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, IN, JP, NO, NZ, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU; MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH99/00360 (22) Internationales Anmeldedatum: 2. August 1999 (02.08.99) (30) Prioritätsdaten: 1633/98 4. August 1998 (04.08.98) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): JAGO RE- SEARCH AG [CH/CH]; Seestrasse 91, CH-6052 Hergiswil (CH). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KELLER, Manfred [DE/DE]; Hegegasse 7, D-79189 Bad Krozingen (DE). HERZOG, Kurt [CH/CH]; Burgfelderstrasse 204, CH-4055 Basel (CH). MÜLLER-WALZ, Rudi [DE/DE]; Hans-Vetter-Strasse 108, D-79650 Schopfheim (DE). KRAUS, Holger [DE/CH]; Hauptstrasse 12c, CH-4462 Rickenbach (CH). (74) Anwalt: ZIMMERMANN, Hans; A. Braun Braun Héritier Eschmann AG, Holbeinstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, IN, JP, NO, NZ, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU; MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH99/00360 (22) Internationales Anmeldedatum: 2. August 1999 (02.08.99) (30) Prioritätsdaten: 1633/98 4. August 1998 (04.08.98) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): JAGO RE- SEARCH AG [CH/CH]; Seestrasse 91, CH-6052 Hergiswil (CH). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KELLER, Manfred [DE/DE]; Hegegasse 7, D-79189 Bad Krozingen (DE). HERZOG, Kurt [CH/CH]; Burgfelderstrasse 204, CH-4055 Basel (CH). MÜLLER-WALZ, Rudi [DE/DE]; Hans-Vetter-Strasse 108, D-79650 Schopfheim (DE). KRAUS, Holger [DE/CH]; Hauptstrasse 12c, CH-4462 Rickenbach (CH). (74) Anwalt: ZIMMERMANN, Hans; A. Braun Braun Héritier Eschmann AG, Holbeinstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, IN, JP, NO, NZ, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU; MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>			
(54) Title: MEDICINAL AEROSOL FORMULATIONS (54) Bezeichnung: MEDIZINISCHE AEROSOLFORMULIERUNGEN (57) Abstract <p>The invention relates to the use of pharmaceutically acceptable solid salts containing cromoglicic acid and/or nedocromil as a vehicle, at concentrations which are not therapeutically and prophylactically active, in suspension aerosol formulations of pharmaceutical active ingredients. Use of said salts improves dispersion characteristics, increases physical and chemical stability of active ingredients which are sensitive to moisture, allows for accurate dosing, especially of active ingredients even at low dosage, and generally suppresses the need for surface active agents.</p>				
(57) Zusammenfassung <p>Die Verwendung von festen, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil als Träger in therapeutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge in Suspensionsaerosolformulierungen pharmazeutischer Wirkstoffe verbessert die Dispergierungseigenschaften, erhöht die chemische und physikalische Stabilität feuchtigkeitsempfindlicher Wirkstoffe, ermöglicht eine genauere Dosierung insbesondere auch niedrig dosierter Wirkstoffe und gestattet in der Regel den Verzicht auf oberflächenaktive Mittel.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Medizinische Aerosolformulierungen

Die vorliegende Erfindung betrifft medizinische Suspensionsaerosolformulierungen sowie eine neue Verwendung von Cromoglicinsäure- und Nedocromil-Salzen.

5 Zur Herstellung medizinischer Dosieraerosole eignen sich in der Regel nur Treibgase, die sich bei Raumtemperatur verflüssigen lassen und die bei sukzessivem Absprühen des Inhalts zu keiner oder nur allenfalls zu einer geringfügigen Abnahme des Binnendrucks im Behältnis führen. In
10 der Vergangenheit wurden üblicherweise Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKWs), wie z.B. Trichlortrifluormethan (F11), Dichlordifluormethan (F12) und 1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan (F114), und gelegentlich auch kurzkettige Alkane, wie z.B. Propan, Butan und Isobutan, verwendet.

15 Aufgrund der Ozonproblematik, hervorgerufen durch die Abspaltung von radikalischen Chloratomen aus den FCKWs, haben sich im Montrealer Abkommen viele Staaten darauf verständigt, die FCKWs als Treibmittel zukünftig nicht mehr zu verwenden. Gase, wie Kohlendioxid, Stickstoff und dergleichen,
20 lassen sich zwar unter Druck verflüssigen, sind aber als Treibmittel für Dosieraerosole nicht brauchbar, weil der Binnendruck im Behältnis mit zunehmender Entleerung sehr stark abnimmt. Hingegen haben sich fluorierte Alkane, insbesondere Hydrofluoralkane (im Rahmen der vorliegenden
25 Erfindung auch als „HFA“ bezeichnet) wie 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227), als geeignete FCKW-Ersatzstoffe für den medizinischen Bereich erwiesen, da sie inert sind und eine sehr geringe Toxizität aufweisen. Aufgrund ihrer physikalischen

Eigenschaften, wie Druck, Dichte etc. sind sie besonders geeignet, um FCKWs wie F11, F12 und F114 als Treibmittel in Dosieraerosolen zu ersetzen.

Es hat sich jedoch gezeigt, dass die üblichen, in
5 FCKW-haltigen Dosieraerosolen verwendeten Hilfsstoffe, wie Lecithin, Sorbitantriöleat und Ölsäure, in Hydrofluoralkanen, wie HFA 134 und HFA 227, nur unzureichend löslich sind. Es wurde daher vorgeschlagen, entweder in an sich bekannter Weise die Löslichkeit durch Verwendung eines Cosol-
10 vens wie Ethanol zu verbessern oder die Wirkstoffteilchen mit dem oberflächenaktiven Mittel zu überziehen oder - statt dessen - auf ein oberflächenaktives Mittel zu verzichten oder spezielle, treibgaslösliche oberflächaktive Mittel zu verwenden. Solche Vorschläge finden sich beispielsweise in US-A-2 868 691, US-A-3 014 844, DE-A-2 736
15 500, EP-A-0 372 777, WO-A-91/11495, EP-A-0 504 112, EP-B-0 550 031, WO-A-91/04011, EP-A-0 504 112 und WO-A-92/00 061.

Es ist allgemein bekannt, dass im Falle von Suspensionsformulierungen nur Wirkstoffteilchen, die kleiner als
20 6 µm sind, lungengängig sind. Zur gewünschten Deposition der Wirkstoffe in der Lunge, müssen diese deshalb vor der Verarbeitung mittels spezieller Verfahren, wie z.B. Stift-, Kugel- oder Luftstrahlmühlen zerkleinert bzw. mikronisiert werden. Ein Mahlprozess führt aber in der Regel zu einer
25 Oberflächenvergrößerung, die mit einer Erhöhung der elektrostatischen Ladung des mikronisierten Wirkstoffes einhergeht, wodurch dann meistens das Fliessverhalten und die Wirkstoff-Dispergierung verschlechtert wird. Als Folge der Grenz- und Ladungsaktivitäten kommt es häufig zu einer Ag-
30 glomeration von Wirkstoffpartikeln oder auch zur Adsorption

von Wirkstoff an Grenzflächen, die z.B. in der Anlagerung an Geräte oder Behälteroberflächen augenfällig wird.

In Aerosolzubereitungen, bei denen der Wirkstoff in verflüssigtem Treibgas suspendiert vorliegt, kann es zu einer Deposition bzw. Ringbildung im Behälter an der Stelle kommen, wo die Flüssigphase in die Gasphase übergeht. Ohne Benetzung der mikronisierten Wirkstoffpartikel oder Abführen von Ladungen sowie Modifikation ihrer Oberflächeneigenschaften lassen sich Suspensionen nur unzureichend stabilisieren bzw. in dispergiertem Zustand halten. Die mangelhafte Benetzung bzw. Dispergierung der Wirkstoffpartikel hat auch zur Folge, dass diese in vielen Fällen eine hohe Adsorptionstendenz aufweisen und an Oberflächen, wie z.B. der Behälterinnenwand oder dem Ventil kleben, was dann zu einer Unterdosierung sowie einer schlechten Dosiergenauigkeit von Sprühstoss zu Sprühstoss führt. Bei Suspensionen ist es deshalb in der Regel erforderlich, einen oberflächenaktiven Hilfsstoff oder ein Gleitmittel zuzusetzen, um die Adsorption an Grenzflächen zu erniedrigen und eine akzeptable Dosiergenauigkeit zu erreichen. Besonders problematisch ist eine im Laufe der Lagerung eintretende Veränderung bzw. Erniedrigung des Anteils der inhalierbaren, lungengängigen Teilchen, der sogenannten Fine Particle Dose (FPD), was zu einer Abnahme der Wirksamkeit der Aerosolformulierung führt.

Zur Überwindung dieser Probleme werden in der Regel zugelassene oberflächenaktive Substanzen zugesetzt, wie sie bereits früher bei den FCKW-haltigen Formulierungen Anwendung fanden. Alternativ dazu kann in gewissen Fällen eine Modifikation der Oberflächeneigenschaften durch verschiedene Massnahmen (z.B. Coating) helfen, diese unerwünschten

Effekte zu minimieren. Weil sich aber oberflächenaktive Mittel wie Ölsäure, Sorbitantrioleat und Lecithin nur unzureichend in Hydrofluoralkanen wie HFA 134a und/oder HFA 227 lösen, wird bzw. muss ein polares Cosolvens wie z.B. Ethanol zugesetzt werden, damit man die pharmazeutisch-technologischen Probleme besser beherrschen kann.

Wird allerdings Ethanol in höherer Konzentration zugesetzt, erniedrigt sich die Dichte der Treibgas Mischung, was vor allem bei Suspensionen zu einer unerwünschten Entmischung führen kann. Man kann zudem unerwünschterweise einen „nassen Spray“ erhalten, weil das Treibgas viel schneller verdampft als Ethanol. Daneben kann es aber durch die Erhöhung der Löslichkeit während der Lagerung auch zu Anlösungseffekten kommen, was dann zu einem Kristallwachstum und wiederum zu einer Erniedrigung der Menge an inhalierbaren, lungengängigen Teilchen, der sogenannten Fine Particle Dose (FPD), führt.

Nachteilig ist des weiteren, dass bei Ethanolkonzentrationen von z.B. 10% oder mehr, der Anteil inhalierbarer Partikel ($< 6 \mu\text{m}$) abnimmt, weil der Spray aufgrund der andersgearteten Verdampfungseigenschaften von Ethanol zum Treibgas, Teilchen mit grösserem aerodynamischem Durchmesser ergeben kann. Als Folge davon kommt es zu einer Erniedrigung der für die Wirksamkeit entscheidenden Fine Particle Dose (FPD). Dies mag erklären, weshalb die meisten handelsüblichen Dosieraerosole als Suspensionen formuliert wurden.

Bei ethanolhaltigen Aerosolen kann es zudem auch im Falle von Suspensionsformulierungen gelegentlich zu Problemen der Wirkstoffstabilität kommen. Ferner kann die Wirk-

stoffstabilität, die Wirkstoff-Dispergierung und die Fine Particle Dose auch durch Feuchtigkeit beeinträchtigt werden.

Zur Messung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung bzw. der FPD oder Fine Particle Fraction (FPF) eignen sich Impaktoren, wie z.B. der 5-Stufen Multistage Liquid Impinger (MSLI) oder 8-Stufen Andersen Kaskaden Impaktor (ACI), die in Chapter <601> der United States Pharmacopoeia (USP) oder in der Inhalanda Monographie der Europäischen Pharmacopoe (Ph. Eur.) beschrieben sind. Anhand der aerodynamischen Partikelverteilung kann man mittels eines sogenannten „Log-probability plots“ (logarithmische Darstellung der Wahrscheinlichkeitsverteilung) den mittleren aerodynamischen Teilchendurchmesser (Median Mass Aerodynamic Diameter MMAD) von Aerosol-Zubereitungen berechnen. Mit diesen Informationen zur Partikelverteilung erhält man Informationen, ob der Wirkstoff eher im oberen oder unteren Lungenbereich deponiert wird.

Wie sich aus dem Vorangehenden ergibt, stellt die Einhaltung einer hohen Dosiergenauigkeit, d.h. die gleichbleibende Wirkstofffreigabe von Sprühstoss zu Sprühstoss, ein grundsätzliches Problem der Suspensions-Dosieraerosole dar, das durch den Ersatz der FCKWs noch zusätzlich erschwert wird. Die Dosiergenauigkeit hängt neben dem Ventil und Actuator im wesentlichen von den Suspensionseigenschaften ab, d.h. davon, wie gut und homogen der Wirkstoff im Treibmittel dispergiert ist und wie lange die Suspension ohne Änderung ihrer physikalischen Eigenschaften in diesem labilen Gleichgewichtszustand verbleibt. Als besonders schwierig erweist sich die Einhaltung einer hohen Dosiergenauigkeit im Falle potenter, niedrig dosierter Wirkstoffe.

Beispielsweise benötigt man für den langwirkenden Beta-agonisten Formoterol-fumarat, der bereits in sehr geringen Dosen (6 µg/Hub) therapeutisch wirksam ist, eine Formulierung, die eine hinreichend stabile Suspension ergibt, die
5 nicht an Grenzflächen klebt und sich im Laufe der Lagerung bei unterschiedlichen Temperatur- und Feuchtebedingungen nicht verändert. Ein Überblick der am Markt befindlichen Produkte zeigt, dass es bis heute kein Dosieraerosol gibt, das Wirkstoffe in Mengen von weniger als 10 µg pro Hub
10 (d.h. pro Strühstoss) mit einer Streuung besser als $\pm 25\%$ dosieren kann.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die erwähnten Probleme von Suspensions-Dosieraerosolen möglichst weitgehend zu vermeiden und insbesondere eine medizinische Suspensionsaerosolformulierung bereitzustellen,
15 die verbesserte Suspensions- und Haltbarkeitseigenschaften aufweist, den nachteiligen Effekt von Wasser auf die Stabilität und Dispergierung von Wirkstoffen weitestgehend unterbindet und eine hohe Dosiergenauigkeit - auch bei niedrig
20 dosierten Wirkstoffen - gestattet.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch eine medizinische Aerosolformulierung, umfassend ein festes, pharmazeutisch annehmbares Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil in therapeutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge, eine wirksame Menge eines davon verschiedenen, fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoffes mit
25 einem mittleren Teilchendurchmesser von weniger als 6 µm und ein nicht toxisches flüssiges Treibmittel, in dem der Wirkstoff in suspendierter Form vorliegt.

Es wurde nämlich überraschenderweise gefunden, dass die Zugabe von Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalzen in subtherapeutischen Konzentrationen von beispielsweise 5 - 100 µg/Hub sehr hilfreich ist, um pharmazeutische Wirkstoffe in Hydrofluoralkanen und anderen Treibmitteln zu suspendieren. Diese Substanzen, sogenannte Mastzellinhibitoren, werden bislang in Form ihrer Natriumsalze in topischen Präparaten (Augentropfen, Nasensprays) als auch in Inhalationsprodukten als Antiallergika eingesetzt. Beispielsweise offenbart FR-A-2 339 604 Dinatriumcromoglykat mit einem Wassergehalt von weniger als 5 Gew.-% sowie Aerosolformulierungen mit einem Wassergehalt von weniger als 1 Gew.-%, die 1-20 Gew.-% an fein verteiltem Dinatriumcromoglykat und als Treibmittel vorzugsweise FCKWs wie F11, F12 und F114 enthalten. In WO-A-91/11495 sind Treibgasmischungen, die ein teilfluoriertes niederes Alkan wie HFA 227, HFA 125, HFA 134a oder HFA 152a enthalten, sowie Pulveraerosole auf der Basis solcher Treibgasmischungen beschrieben, wobei als Beispiele geeigneter Arzneistoffe u.a. Antiallergika wie Dinatriumcromoglykat und Nedocromil und ferner auch Wirkstoffkombinationen von Dinatriumcromoglykat mit Betamimetika bzw. PAF-Antagonisten genannt werden. Aus WO-A-92/00061 sind Aerosolformulierungen bekannt, umfassend ein Fluorkohlenwasserstoff-Treibmittel, ein polyethoxyliertes oberflächenaktives Mittel und ein Medikament, wobei als Medikament vorzugsweise das Salz einer Dicarbonsäure, beispielsweise ein Salz von Nedocromil oder Cromoglicinsäure, verwendet werden kann. In den vorbekannten Formulierungen werden die Cromoglicinsäure- oder Nedocromilsalze aber jeweils in inhalierbarer Form und in therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksamer Konzentration eingesetzt.

In kommerziellen Anwendungen wird Dinatriumcromoglykat in Dosieraerosolen in Konzentrationen von 1 mg und 5 mg/Hub eingesetzt und in Inhalationslösungen und -pulvern in Konzentrationen von 20 mg pro Applikation. Solche Produkte sind unter dem Handelsnamen Intal® (Fisons) erhältlich und werden auch als Generika von verschiedenen Firmen angeboten. Nedocromil-Natrium wird als Tilade® Dosieraerosol (Fisons) in einer Konzentration von 2 mg/Hub therapeutisch eingesetzt. Daneben gibt es auch Kombinationsprodukte aus dem Antiallergikum Dinatriumcromoglykat und einem Beta-agonisten, die pro Sprühstoss 1 mg Dinatriumcromoglykat und z.B. 0,5 mg Reproterol-Hydrochlorid (Aarane® von Fisons, Allergospasmin® von Asta Medica) oder 0,05 mg Fenoterol-Hydrobromid (Ditec® von Thomae) enthalten.

Überraschenderweise wurde ferner festgestellt, dass anstelle bekannter inhalationszugelassener Trägerstoffe, wie z.B. Lactose oder Glucose, die hochdosierten Wirkstoffe Cromoglicinsäure und Nedocromil als Trägerstoffe verwendet werden können, wenn diese in Form ihrer Salze in subtherapeutischen Dosen eingesetzt werden. Pharmazeutisch annehmbare Salze beider Substanzen eignen sich dazu, andere Wirkstoffe zu schützen und Dosieraerosole mit vorteilhaften Produkteigenschaften zu erhalten. Wird ein pharmazeutischer Wirkstoff wie z.B. Formoterol-fumarat mit einem pharmazeutisch annehmbaren Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil als Träger gemischt, erhält man ein Pulvergemisch, das sich in den üblichen Treibmitteln meist auch ohne ein oberflächenaktives Mittel gut suspendieren lässt. Die erfindungsgemässen anionischen Trägermaterialien, die z.B. in Form ihrer Natriumsalze vorliegen können, bilden aufgrund ihrer chemischen Ladungen mit Wirkstoffen, wie z.B. Formoterol-fumarat, Levalbuterolsulfat und dergleichen Assozia-

te, die auch in sehr niedrigen Dosierungen genau dosiert werden können.

Überraschenderweise wurde des weiteren gefunden, dass Salze von Cromoglicinsäure und Nedocromil, wie Dinatrium-
5 cromoglykat und Nedocromil-Natrium, die chemische bzw. physikalische Stabilität von feuchtigkeitsempfindlichen Wirkstoffen, wie z.B. Levalbuterol-sulfat, Formoterol-fumarat und dergleichen, verbessern, was möglicherweise auf ihre Hygroskopizität zurückzuführen sein könnte, indem sie ge-
10 wissermassen den negativen Einfluss des Wassers auf feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffen fernhalten.

Die Adhäsionstendenz von elektrostatisch aufgeladenen Wirkstoffen wie z.B. mikronisierten Corticosteroiden wird zudem durch Zumischung von Salzen von Cromoglicinsäure und/
15 oder Nedocromil, wie z.B. Dinatriumcromoglykat und/oder Nedocromil-Natrium, reduziert und ihre Dispergierungseigenschaften werden verbessert.

Die erfindungsgemässe Verwendung von pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil
20 als Trägermaterialien in therapeutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge gestattet daher die Herstellung verbesserter Suspensionsaerosolformulierungen, wobei auf Hilfsstoffe wie Ölsäure, Sorbitantriöleat, Lecithin, Lactose und Glucose, die sich in Hydrofluoralkanen wie HFA 134a und HFA
25 227 nur unzureichend oder gar nicht lösen, gewünschtenfalls ganz oder weitgehend verzichtet werden kann. Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäss verwendeten Trägermaterialien besteht darin, dass die Natriumsalze bereits als Wirkstoffe in höherer Dosierung zugelassen sind und sich damit aufwen-

dige Sicherheitsprüfungen zum Nachweis der ihrer Unbedenklichkeit erübrigen.

Die erfindungsgemässe Aerosolformulierung eignet sich grundsätzlich für beliebige als Suspensionsaerosole appli-

5 zierbare pharmazeutische Wirkstoffe in jeweils therapeutisch oder prophylaktisch wirksamer Menge. Beispiele bevorzugter Wirkstoffe sind Betamimetika, Anticholinergika, Antiallergika und entzündungshemmende Wirkstoffe (z.B. Corticosteroide, Leukotrienantagonisten, Cytokininhibitoren, Kaliumkanalöffner etc.). Besonders bevorzugt sind Formulierungen, die als pharmazeutischen Wirkstoff Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Beclomethason, Flunisolid, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid, Rofleponid oder ein

10 pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat dieser Wirkstoffe, wie z.B. Formoterol-fumarat, Formoterol-tartrat, Salmeterol-xinafoat, Fenoterol-Hydrobromid, Clenbuterol-Hydrochlorid, Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Glycopyrroniumbromid, Tiotropiumbromid, Mometason-furoat, Fluticason-dipropionat, Beclomethason-dipropionat oder Flunisolidacetat, enthalten, wobei optische aktive Wirkstoffe in Form ihres wirksamen Isomers oder als Isomerengemisch (z.B. Racemat) verwendet werden können. Gewünschtenfalls können die

15 erfindungsgemässen Aerosolformulierungen auch zwei oder mehrere pharmazeutisch Wirkstoffe enthalten, wobei Kombinationen von Fluticason, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Mometason, Ciclesonid, Rofleponid oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Derivat davon mit Levalbuterol, Formoterol und/oder Salmeterol oder einem pharmazeutisch annehmbaren Derivat davon bevorzugt sind. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen

20
25
30

Aerosolformulierungen auch gelöste Wirkstoffe enthalten; erfindungswesentlich ist lediglich, dass mindestens ein pharmazeutischer Wirkstoff in suspendierter Form vorliegt. Wie sich aus den nachfolgenden Erläuterungen ergibt, werden
5 jedoch pharmazeutisch annehmbare Cromoglicinsäure- und Nedocromilsalze erfindungsgemäss nur als Träger verwendet, d.h. der „pharmazeutische Wirkstoff“ ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung kein pharmazeutisch annehmbares Salz von Cromoglicinsäure oder Nedocromil.

10 Die erfindungsgemässe Aerosolformulierung ist besonders vorteilhaft für die Verabreichung niedrig dosierter Wirkstoffe. Die Erfindung betrifft daher insbesondere auch Aerosolformulierungen von Wirkstoffen, die in einer wirksamen Dosis von etwa 0,1 bis 100 µg pro Sprühstoss verab-
15 reicht werden können, wobei solche mit einer Dosis von höchstens etwa 50 µg bevorzugt und solche mit einer Dosis von etwa 0,1 bis 20 µg besonders bevorzugt sind. Die Hubmassen handelsüblicher MDIs (Metered Dose Inhalers) liegen meist im Bereich von etwa 30 bis 130 mg (mit Ventilen ent-
20 sprechend etwa 25 bis 100 µl) und typischerweise bei etwa 70 mg pro Sprühstoss. Dementsprechend enthalten die bevorzugten Aerosolformulierungen niedrig dosierter Wirkstoffe in der Regel etwa 0,0001 bis 0,2 Gew.-%, insbesondere höchstens etwa 0,1 Gew.-% und besonders bevorzugt etwa 0,0001
25 bis 0,04 Gew.-% an suspendiertem Wirkstoff.

Der zu suspendierende Wirkstoff bzw. die zu suspendierenden Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise, z.B. mittels Stift-, Kugel- oder Luftstrahlmühlen, mikronisiert oder durch kontrollierte Mikrokristallisation oder
30 Fällung erhalten und im Treibmittel suspendiert werden. Zweckmässigerweise soll der mittlere Teilchendurchmesser

der Wirkstoffteilchen weniger als 6 μm und vorzugsweise mindestens etwa 1 μm betragen, wobei der „mittlere Teilchendurchmesser“ im Rahmen der vorliegenden Erfindung den als Median Mass Aerodynamic Diameter (MMAD) bekannten mittleren (Massenmittel) aerodynamischen Teilchendurchmesser bezeichnet.

Die als Träger verwendeten Salze von Cromoglicinsäure oder Nedocromil können in den erfindungsgemässen Aerosolformulierungen vorzugsweise ebenfalls in suspendierter Form mit einem mittleren Teilchendurchmesser von weniger als 6 μm (vorzugsweise mindestens etwa 1 μm) vorliegen. Sie können in an sich bekannter Weise, entweder allein oder zusammen mit dem pharmazeutischen Wirkstoff bzw. den pharmazeutischen Wirkstoffen, auf die gewünschte Teilchengrösse mikronisiert und im Treibmittel suspendiert werden. Gewünschtenfalls können die Cromoglicinsäure- und Nedocromilsalze aber auch in grösserer Teilchengrösse verwendet werden, wenn erwünscht ist, dass diese Salze nicht abgesprüht werden oder nicht in die Lunge gelangen.

Als Träger eignen sich grundsätzlich alle pharmazeutisch annehmbaren Salze von Cromoglicinsäure oder von Nedocromil, in denen eine oder beide Carboxylgruppen in deprotonierter, d.h. anionischer Form vorliegen. Bevorzugt verwendbar sind die Alkalimetallsalze und die Erdalkalimetallsalze, insbesondere die Natrium- und Kaliumsalze, wobei Dinatriumcromoglykat und Nedocromil-Natrium besonders bevorzugt sind.

Dinatriumcromoglykat und Nedocromil-Natrium werden - wie oben erwähnt - in bekannten Dosieraersolen in therapeutisch oder prophylaktisch wirksamer Menge von üblicherweise

1 mg bzw. 2 mg pro Sprühstoss verwendet. Demgegenüber werden die pharmazeutisch annehmbaren Salze von Cromoglicinsäure und von Nedocromil erfindungsgemäss nicht als therapeutische oder prophylaktische Wirkstoffe, sondern bloss
5 als Träger eingesetzt und dementsprechend nur in Mengen verwendet, denen keine signifikante therapeutische oder prophylaktische Wirkung zukommt. Die erfindungsgemäss verwendeten Mengen an Cromoglicinsäuresalzen bzw. Nedocromilsalzen liegen daher in der Regel nicht über 500 µg pro
10 Sprühstoss, wobei im allgemeinen Mengen von etwa 5 bis 250 µg, insbesondere etwa 10 bis 100 µg, pro Sprühstoss bevorzugt sind. Der Anteil an Cromoglicinsäuresalzen bzw. Nedocromilsäuresalzen in den erfindungsgemässen Aerosolformulierungen liegt daher in der Regel nicht über etwa 0,7
15 Gew.-% und beträgt vorzugsweise etwa 0,007 bis 0,36 Gew.-%, insbesondere etwa 0,015 bis 0,15 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung.

Bezogen auf den suspendierten Wirkstoff, kann der Anteil an Cromoglicinsäure- und Nedocromilsalzen in einem relativ breiten Bereich variieren. Im allgemeinen beträgt jedoch das Gewichtsverhältnis der Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalze zum suspendierten pharmazeutischen Wirkstoff bzw. zu den suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffen etwa 10:1 bis etwa 1:10, vorzugsweise etwa 5:1 bis etwa
25 1:5.

Vorzugsweise kann das Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalz im Vergleich zum pharmazeutischen Wirkstoff so ausgewählt werden, dass die Dichte dieser Materialien insgesamt mit der Dichte des Treibmittels vergleichbar ist.
30 Beispielsweise kann mikronisiertes Formoterol-fumarat, das in HFA 227 zum Flotieren neigt, mit Dinatriumcromoglykat,

das zum Sedimentieren neigt, kombiniert werden, um das suspendierte Material besser in Schwebe zu halten und Flotation oder Sedimentation zu minimieren.

Als nicht toxische flüssige Treibmittel für die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen eignen sich grundsätzlich alle in Dosieraerosole üblicherweise verwendbaren druckverflüssigten Treibgase, beispielsweise Fluorchlorkohlenwasserstoffe wie Trichlormonofluormethan (F11), Dichlordifluormethan (F12), Monochlortrifluormethan (F13), Dichlormonofluormethan (F21), Monochlordifluormethan (F22), Monochlormonofluormethan (F31), 1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluorethan (F113), 1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan (F114), 1-Chlor-1,1,2,2,2-pentafluorethan (F115), 2,2-Dichlor-1,1,1-trifluorethan (F123), 1,2-Dichlor-1,1,2-trifluorethan (F123a), 2-Chlor-1,1,1,2-tetrafluorethan (F124), 2-Chlor-1,1,2,2-tetrafluorethan (F124a), 1,2-Dichlor-1,1-difluorethan (F132b), 1-Chlor-1,2,2-trifluorethan (F133), 2-Chlor-1,1,1-trifluorethan (F133a), 1,1-Dichlor-1-fluorethan (F141b) und 1-Chlor-1,1-difluorethan (F142b), Alkane wie Propan, Butan und Isobutan, fluorierte Alkane wie Octafluorpropan (F218) und insbesondere Hydrofluoralkane wie Difluormethan (HFA 32), Pentafluorethan (HFA 125), 1,1,2,2-Tetrafluorethan (HFA 134), 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a), 1,1,2-Trifluorethan (HFA 143), 1,1,1-Trifluorethan (HFA 143a), Difluorethan (HFA 152a), 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227) und dergleichen.

Bevorzugte Treibmittel sind die Hydrofluoralkane der allgemeinen Formel



worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl ≥ 1 bedeuten und $y + z = 2x + 2$ ist.

Besonders geeignet sind in der Regel jene Hydrofluoroalkane der Formel I, worin x für die Zahl 2 oder 3 steht.

Besonders bevorzugt sind Aerosolformulierungen, die HFA 134 oder HFA 227 oder Gemische dieser beiden Treibgase
5 enthalten. HFA 134a und HFA 227 besitzen einen Dampfdruck von ca. 6 bar bzw. ca. 4,2 bar bei 20°C. Beide Treibgase unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Dichte (ca. 1,2 g/ml für HFA 134a und ca. 1,4 g/ml für HFA 227), was insofern
10 von Bedeutung ist, als durch geeignete Wahl des Treibmittels oder Treibmittelgemisches dessen Dichte besser an die Dichte der suspendierten Substanzen angeglichen und damit letztere besser in Schwebelage gehalten werden können. Gewünschtenfalls kann die Dichte des Treibmittels durch Zusatz von Cosolventien oder anderen Treibgasen, wie beispielsweise Ethanol, Diethylether, Propan, n-Butan oder
15 Isobutan, weiter erniedrigt werden.

Die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen können vorzugsweise ein oder mehrere Hydrofluoralkane der Formel I, besonders bevorzugt 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a)
20 und/oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227), enthalten, und ihr Anteil an der Gesamtformulierung kann vorzugsweise mindestens etwa 50 Gew.-% und besonders bevorzugt mindestens etwa 80 Gew.-% betragen. In der Regel ist es vorteilhaft, diese Treibmittel in einer Menge von 90 Gew.-%
25 oder mehr einzusetzen.

Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen als weiteres Treibgas Stickstoff oder insbesondere Distickstoffmonoxid (Lachgas) und/oder Kohlendioxid in einer Menge von etwa 0,0001 bis 10 Gew.-% enthalten.
30 Konzentrationen von etwa 0,01 bis 3 Gew.-% sind im

allgemeinen bevorzugt und Konzentrationen von etwa 0,1 bis 1,0 Gew.-% besonders bevorzugt; höhere Konzentrationen sind in der Regel nur dann sinnvoll, wenn die Formulierung einen vergleichsweise hohen Anteil an Cosolventien enthält. Es wurde nämlich überraschenderweise gefunden, dass man Treibgase mit vorteilhafteren Eigenschaften erhalten kann, wenn man den üblichen Treibgasen, insbesondere den genannten Hydrofluoralkanen, eine geringe Menge an Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid zusetzt. Derartige Treibgasgemische zeigen - im Unterschied zu Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid als alleinige Treibgase - bei zunehmender Entleerung nur eine geringfügige Abnahme des Binnendrucks im Behälter, was deren Verwendung als Treibmittel für Dosieraerosole ermöglicht. Zudem wurde überraschenderweise festgestellt, dass die Zugabe von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid die Suspendierung von pharmazeutischen Wirkstoffen erleichtert, womit eher auf die Zugabe von oberflächenaktiven Stoffen und/oder Cosolventien verzichtet oder zumindest deren Anteil verringert werden kann. Des weiteren wurde gefunden, dass durch Zugabe von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid die unerwünschte Deposition von Wirkstoff im Oropharynx reduziert und gleichzeitig die Fine Particle Dose erhöht werden kann. Ferner kann man durch Zugabe dieser Treibgase Sauerstoff aus den Hydrofluoralkanen oder anderen Treibmitteln verdrängen, was die Lagerstabilität von oxidationsempfindlichen Wirkstoffen verbessert, und je nach Menge an Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid den Binnendruck im Aerosolbehälter so einstellen, wie es für die jeweilige Anwendung am sinnvollsten ist.

Im allgemeinen sind Aerosolformulierungen bevorzugt, die bei 20°C einen Druck von etwa 3 bis 10 bar, insbesondere etwa 3,5 bis 6 bar, aufweisen. Bei Verwendung von Cosol-

ventien oder Treibmitteln mit niedrigem Dampfdruck kann ein allenfalls niedrigerer Druck vorzugsweise durch Zugabe von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid entsprechend erhöht werden.

5 Die Herstellung der erfindungsgemässen Aerosolformulierungen kann in an sich bekannter Weise dadurch erfolgen, dass man den mikronisierten pharmazeutischen Wirkstoff und ein pharmazeutisch annehmbares Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil dem Treibmittel zusetzt und, gewünscht-

10 tenfalls, Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid unter Druck einleitet. Diese Schritte können grundsätzlich in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden. Bei Verwendung von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid ist es jedoch in der Regel bevorzugt, zuerst dieses in das Treibmittel

15 einzuleiten und dann den mikronisierten Wirkstoff und das Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalz zuzusetzen. Die Formulierungen können unter Verwendung von üblichen Rührern und Homogenisatoren hergestellt werden. Zur Abfüllung können bekannte Verfahren, wie die Kalt- oder Druckfülltechnik

20 oder Modifikationen dieser Techniken, eingesetzt werden. Als Behältnisse eignen sich beispielsweise drucksichere Behälter aus Glas, Kunststoff oder Aluminium, die mit Dosierventilen von z.B. 10 bis 140 µl bestückt und mit handelsüblichen - auch atemzuggetriggerten - Mundrohradaptern versehen

25 werden können.

Obwohl sich der Zusatz von Cosolventien und oberflächenaktiven Mittel infolge der Verwendung von Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalzen und allenfalls infolge der Verwendung von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid

30 meist erübrigt, kann die Zugabe einer geringen Menge an Cosolvens gelegentlich von Vorteil sein. Als Cosolventien

eignen sich beispielsweise Wasser, Alkohole mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkane mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und Dialkylether mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele bevorzugter Cosolventien sind: Ethanol, Propanol, Isopropanol, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Propan, Butan, Isobutan, Pentan, Dimethylether und Diethylether, wobei Ethanol, Glycerin, Propylenglykol und Diethylether oder deren Gemische und insbesondere Ethanol in der Regel besonders bevorzugt sind. Bevorzugte Cosolvensgemische, mit denen zugleich eine Gleitmittelwirkung erreicht wird, sind Ethanol zusammen mit Glycerin und/oder Propylenglykol sowie Diethylether zusammen mit Glycerin und/oder Propylenglykol. Im allgemeinen liegt der Anteil an Cosolventien, falls vorhanden, nicht über etwa 15 Gew.-%, vorzugsweise nicht über etwa 10 Gew.-% und meist nicht über etwa 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung.

Die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen können vorzugsweise im wesentlichen frei von oberflächenaktiven Mitteln sein, d.h. vorzugsweise weniger als etwa 0,0001 Gew.-% an oberflächenaktiven Mitteln enthalten. Gewünschtenfalls können sie jedoch oberflächenaktive Mittel wie Ölsäure, Lecithin, Sorbitantrioleat, Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat, Polyoxypropylen-polyoxyethylen-Blockcopolymere, Polyoxypropylen-polyoxyethylen-ethylendiamin-Blockcopolymere, ethoxyliertes Ricinusöl und dergleichen enthalten, wobei der Anteil an oberflächenaktiven Mitteln, falls vorhanden, vorzugsweise etwa 0,0001 bis 1 Gew.-%, insbesondere etwa 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, betragen kann.

Weiterhin können die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen gewünschtenfalls Puffersubstanzen oder Stabilisatoren wie Citronensäure, Ascorbinsäure, Natrium-EDTA, Vitamin E, N-Acetylcystein und dergleichen enthalten. Im allgemeinen werden solche Substanzen, falls vorhanden, in Mengen von nicht mehr als etwa 1 Gew.-%, beispielsweise in einer Menge von etwa 0,0001 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, verwendet.

Die erfindungsgemässe Verwendung von Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalzen gestattet somit die Herstellung verbesserter Suspensionsaerosolformulierungen von pharmazeutischen Wirkstoffen, insbesondere von niedrig dosierten Wirkstoffen. Die Erfindung betrifft daher ebenfalls die Verwendung eines festen, pharmazeutisch annehmbaren Salzes von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil in therapeutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge in einer medizinischen Suspensionsaerosolformulierung zur Reduzierung unerwünschter Adsorption bzw. zur Verbesserung der Dosiergenauigkeit und/oder Verringerung der Feuchtigkeitsempfindlichkeit eines suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes.

Mit der erfindungsgemässen Formulierungstechnologie ist es also möglich, Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen als Dosieraerosole mit vorteilhafteren Eigenschaften herzustellen, wie nachfolgend anhand einiger Beispiele weiter veranschaulicht wird.

Beispiel 1

6 g mikronisiertes Formoterol-fumarat und 12 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren je 35 kg HFA 134a und HFA

227 zugegeben, die zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 3 Gew.-% Ethanol versetzt wurden. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

5

Beispiel 2

2 g mikronisiertes Ipratropiumbromid und 10 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat werden gemischt und in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 10 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Kohlendioxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

15

Beispiel 3

2,5 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid und 2,5 g mikronisiertes Nedocromil-Natrium werden gemischt und in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 10,5 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 90:10) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 1 Gew.-% Ethanol versetzt und mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5,5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

25

Beispiel 4

Eine Pulvermischung, bestehend aus 5 g mikronisiertem Formoterol-fumarat, 20 g mikronisiertem Glycopyrroniumbromid und 25 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat, wird in

30

einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 70 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 2 Gew.-% Ethanol versetzt und mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 5

2,5 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid, 5 g mikronisiertes Levalbuterol und 5 g mikronisiertes Nedocromil-Natrium werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 10,5 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 80:20) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5,25 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 6

5 g mikronisiertes Formoterol-fumarat, 30 g mikronisiertes Fluticason-propionat und 10 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 70 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 2 Gew.-% Ethanol versetzt und mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 7

20 g mikronisiertes Tiotropiumbromid und 10 g mikronisiertes Nedocromil-Natrium werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 70 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 70:30) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 0,5 Gew.-% Ethanol versetzt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 8

3 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid, 3 g mikronisiertes Salmeterol-xinafoat und 3 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat werden gemischt und in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 10,5 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 75:25) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5,25 bar eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 9

Eine Pulvermischung, bestehend aus 10 g mikronisiertem Budesonid und 1 g mikronisiertem Dinatriumcromoglykat, wird in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 7 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 65:35) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 1 Gew.-% Ethanol versetzt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension

sion mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 10

0,5 g mikronisiertes Formoterol-fumarat und 2,0 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 7,0 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 3 Gew.-% Ethanol und 0,02 Gew.-% Glycerin versetzt und mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 11

Eine Pulvermischung, bestehend aus 10 g mikronisiertem Budesonid, 0,5 g mikronisiertem Formoterol-tartrat und 1 g Dinatriumcromoglykat, wird in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 70 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 2 Gew.-% Ethanol und 0,2 Gew.-% Propylenglykol versetzt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 12

Eine Pulvermischung, bestehend aus 0,5 g mikronisiertem Formoterol-tartrat, 10 g mikronisiertem Fluticason-di-propionat und 1 g mikronisiertem Dinatriumcromoglykat, wird in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 7 kg

HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 2 Gew.-% Diethylether und je 0,02 Gew.-% Benzalkoniumchlorid, Citronensäure und Propylenglykol versetzt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension
5 mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 13

3 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid, 3 g mikronisiertes Salmeterol-xinafoat, 3 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat, 0,03 g Natrium-EDTA und 0,03 g Glycerin werden
10 gemischt und in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 10,5 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 75:25) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf
15 einen Druck von 5,25 bar eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Patentansprüche

1. Medizinische Aerosolformulierung, umfassend ein festes, pharmazeutisch annehmbares Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil in therapeutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge, eine wirksame Menge eines davon verschiedenen, 5 fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoffes mit einem mittleren Teilchendurchmesser von weniger als 6 μm und ein nicht toxisches flüssiges Treibmittel, in dem der Wirkstoff in suspendierter Form vorliegt.
- 10 2. Aerosolformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil ein Alkalimetallsalz oder ein Erdalkalimetallsalz, vorzugsweise ein Natrium- oder Kaliumsalz, ist.
3. Aerosolformulierung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch ge- 15 kennzeichnet, dass das Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil Dinatriumcromoglykat oder Nedocromil-Natrium ist.
4. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil in suspendierter Form mit einer Teil- 20 chengrösse von weniger als 6 μm vorliegt.
5. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz von Cromoglicinsäure oder Nedocromil in einer Menge von 5 bis 250 μg , vorzugs- 25 weise 10 bis 100 μg , pro Sprühstoss vorliegt.

6. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalz und der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff im Gewichtsverhältnis von 10:1 bis 1:10, vorzugsweise 5:1 bis 1:5, vorliegen.

7. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum, Anticholinergikum, Antiallergikum oder einen entzündungshemmenden Wirkstoff enthält.

8. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Beclomethason, Flunisolid, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid, Rofleponid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon enthält.

9. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der suspendierten Wirkstoff in einer Menge von 0,0001 bis 0,2 Gew.-%, vorzugsweise höchstens 0,1 Gew.-%, vorliegt.

10. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutische Wirkstoffe Fluticason, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Mometason, Ciclesonid, Rofleponid oder eine pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon in Kombination mit Levalbuterol, Formoterol und/oder Salmeterol oder einem pharmazeutisch annehmbaren Derivat davon enthält.

11. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Treibmittel ein oder mehrere Hydrofluoralkane der allgemeinen Formel



5 worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl ≥ 1 bedeuten und $y + z = 2x + 2$ ist, enthält.

12. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Treibmittel 1,1,1,2-
10 Tetrafluorethan und/oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan enthält.

13. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%
15 enthält.

14. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie bei 20°C einen Druck von 3 bis 10 bar, vorzugsweise 3,5 bis 6 bar, aufweist.

15. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 14,
20 dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Cosolvens, vorzugsweise Ethanol, Glycerin, Propylenglykol und/oder Diethylether, enthält.

16. Aerosolformulierung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass sie höchstens 15 Gew.-%, vorzugsweise höchstens 10 Gew.-%, an Cosolvens enthält.
25

- 28 -

17. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass sie im wesentlichen frei von oberflächenaktiven Mitteln ist.

18. Verwendung eines festen, pharmazeutisch annehmbaren
5 Salzes von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil in therapeutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge in einer medizinischen Suspensionsaerosolformulierung zur Verbesserung der Dosiergenauigkeit und/oder Verringerung der Feuchtigkeitsempfindlichkeit eines suspendierten pharmazeuti-
10 schen Wirkstoffes.

E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/CH 99/00360

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/12 A61K47/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 339 604 A (FISONS LTD) 26 August 1977 (1977-08-26) page 1, line 24-27 page 3, line 9,10 page 6, line 25-28 ---	1-17
A	DE 40 03 272 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 8 August 1991 (1991-08-08) cited in the application column 1, line 44-47 column 3, line 13-15 claims 9,11 ---	1-17
A	WO 92 00061 A (FISONS PLC) 9 January 1992 (1992-01-09) cited in the application page 6, line 2-10 page 7, line 6-16 -----	1-17



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 October 1999

Date of mailing of the international search report

18/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

La Gaetana, R

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2339604 A	26-08-1977	GB 1562901 A	19-03-1980
		AU 512593 B	16-10-1980
		AU 2162677 A	03-08-1978
		BE 850727 A	25-07-1977
		CA 1120401 A	23-03-1982
		CA 1176171 A	16-10-1984
		CY 1146 A	10-09-1982
		DE 2703119 A	04-08-1977
		DK 38077 A, B,	31-07-1977
		DK 357588 A, B,	29-06-1988
		ES 455478 A	01-02-1978
		FI 770215 A	31-07-1977
		HK 18582 A	14-05-1982
		IE 44760 B	24-03-1982
		JP 1366290 C	26-02-1987
		JP 52094411 A	09-08-1977
		JP 61029929 B	10-07-1986
		LU 76661 A	03-08-1977
		MY 1483 A	31-12-1983
		NL 7700911 A, B,	02-08-1977
		NZ 183157 A	31-08-1979
		SE 442268 B	16-12-1985
		SE 7700888 A	31-07-1977
		SE 442267 B	16-12-1985
		SE 8107278 A	04-12-1981
		SG 14982 G	17-02-1984
		US 4405598 A	20-09-1983
		ZA 7700509 A	25-01-1978
DE 4003272 A	08-08-1991	AT 165863 T	15-05-1998
		AU 650001 B	09-06-1994
		AU 7211391 A	21-08-1991
		CA 2075058 A	04-08-1991
		CS 9100264 A	15-09-1991
		DE 59108979 D	10-06-1998
		WO 9111495 A	08-08-1991
		EP 0514415 A	25-11-1992
		ES 2117964 T	01-09-1998
		FI 923490 A	03-08-1992
		HK 1010786 A	25-06-1999
		HR 940735 A	30-06-1997
		IL 97028 A	26-08-1994
		JP 5504160 T	01-07-1993
		NO 302419 B	02-03-1998
		PT 96634 A, B	31-10-1991
		SI 9110156 A, B	30-04-1998
WO 9200061 A	09-01-1992	AT 147973 T	15-02-1997
		AU 8055691 A	23-01-1992
		CA 2085884 A	30-12-1991
		DE 69124374 D	06-03-1997
		DE 69124374 T	19-06-1997
		DK 536235 T	14-04-1997
		EP 0536235 A	14-04-1993
		ES 2096653 T	16-03-1997
		FI 925852 A	23-12-1992
		GR 3023065 T	30-07-1997
		IL 98666 A	12-04-1994

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9200061 A		JP 2854974 B	10-02-1999
		PT 98133 A	30-04-1992
		SK 392592 A	06-07-1994
		US 5846521 A	08-12-1998
<hr/>			

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/12 A61K47/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	FR 2 339 604 A (FISONS LTD) 26. August 1977 (1977-08-26) Seite 1, Zeile 24-27 Seite 3, Zeile 9,10 Seite 6, Zeile 25-28 ---	1-17
A	DE 40 03 272 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 8. August 1991 (1991-08-08) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 44-47 Spalte 3, Zeile 13-15 Ansprüche 9,11 ---	1-17
A	WO 92 00061 A (FISONS PLC) 9. Januar 1992 (1992-01-09) in der Anmeldung erwähnt Seite 6, Zeile 2-10 Seite 7, Zeile 6-16 -----	1-17



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Oktober 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/10/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

La Gaetana, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 99/00360

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
FR 2339604	A	26-08-1977	GB	1562901 A	19-03-1980
			AU	512593 B	16-10-1980
			AU	2162677 A	03-08-1978
			BE	850727 A	25-07-1977
			CA	1120401 A	23-03-1982
			CA	1176171 A	16-10-1984
			CY	1146 A	10-09-1982
			DE	2703119 A	04-08-1977
			DK	38077 A,B,	31-07-1977
			DK	357588 A,B,	29-06-1988
			ES	455478 A	01-02-1978
			FI	770215 A	31-07-1977
			HK	18582 A	14-05-1982
			IE	44760 B	24-03-1982
			JP	1366290 C	26-02-1987
			JP	52094411 A	09-08-1977
			JP	61029929 B	10-07-1986
			LU	76661 A	03-08-1977
			MY	1483 A	31-12-1983
			NL	7700911 A,B,	02-08-1977
			NZ	183157 A	31-08-1979
			SE	442268 B	16-12-1985
			SE	7700888 A	31-07-1977
			SE	442267 B	16-12-1985
			SE	8107278 A	04-12-1981
			SG	14982 G	17-02-1984
			US	4405598 A	20-09-1983
			ZA	7700509 A	25-01-1978
DE 4003272	A	08-08-1991	AT	165863 T	15-05-1998
			AU	650001 B	09-06-1994
			AU	7211391 A	21-08-1991
			CA	2075058 A	04-08-1991
			CS	9100264 A	15-09-1991
			DE	59108979 D	10-06-1998
			WO	9111495 A	08-08-1991
			EP	0514415 A	25-11-1992
			ES	2117964 T	01-09-1998
			FI	923490 A	03-08-1992
			HK	1010786 A	25-06-1999
			HR	940735 A	30-06-1997
			IL	97028 A	26-08-1994
			JP	5504160 T	01-07-1993
			NO	302419 B	02-03-1998
			PT	96634 A,B	31-10-1991
			SI	9110156 A,B	30-04-1998
WO 9200061	A	09-01-1992	AT	147973 T	15-02-1997
			AU	8055691 A	23-01-1992
			CA	2085884 A	30-12-1991
			DE	69124374 D	06-03-1997
			DE	69124374 T	19-06-1997
			DK	536235 T	14-04-1997
			EP	0536235 A	14-04-1993
			ES	2096653 T	16-03-1997
			FI	925852 A	23-12-1992
			GR	3023065 T	30-07-1997
			IL	98666 A	12-04-1994

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 99/00360

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9200061 A		JP 2854974 B	10-02-1999
		PT 98133 A	30-04-1992
		SK 392592 A	06-07-1994
		US 5846521 A	08-12-1998
<hr/>			